

Zastosowanie selektywnych modulatorów receptora progesteronowego w leczeniu mięśniaków macicy oraz ich przyszłość w ginekologii

Applicability of selective progesterone receptor modulators in the treatment of uterine leiomyomata and their future role in the field of gynecology

Maciej Brzązert, Marcin P. Korman, Leszek A. Pawelczyk

Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

Streszczenie

Mięśniaki macicy to łagodne, monoklonalne guzy wywodzące się z komórek mięśni gładkich należące do najczęstszych patologii układu rozrodczego kobiet. Ich etiologia pozostaje ciągle tematem otwartej debaty, jakkolwiek wydaje się, iż kluczową rolę w ich rozwoju odgrywa progesteron oraz receptor progesteronowy. Dotychczasowe zachowawcze metody leczenia mięśniaków (doustna antykoncepcja, gestageny lub analogi GnRH) są nieskuteczne bądź niemożliwe do stosowania w długotrwałej terapii.

Pojawienie się selektywnych modulatorów receptora progesteronowego (SPRM) otworzyło nowe możliwości terapeutyczne. Obecnie preparaty te są zarejestrowane w doraźnej antykoncepcji, terminacji ciąży i w leczeniu mięśniaków. Ponadto na etapie badań klinicznych trwają próby zastosowania SPRM w leczeniu endometriozy, raka endometrium, choroby Cushinga, choroby Alzheimera czy w długotrwałej antykoncepcji.

Słowa kluczowe: **SPRM / selektywne modulatory receptora progesteronowego /
/ mięśniaki macicy / antykoncepcja /**

Adres do korespondencji:

Maciej Brzązert
Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Polska, 60-535 Poznań, Ul. Polna 33,
tel: (61) 8419 412
e-mail: maciejbrazert@interia.pl

Otrzymano: 12.12.2012
Zaakceptowano do druku: 30.07.2013

Maciej Brązert et al. Zastosowanie selektywnych modulatorów receptora progesteronowego w leczeniu mięśniaków macicy...

Abstract

Uterine leiomyomata are benign, monoclonal tumors arising from smooth muscle cells, which belong to one of the most common pathologies of the female genital system. Current pharmacotherapies (oral contraceptives, progestins, GnRH analogs) are ineffective or of limited use for long-term treatment. Although there is still much debate regarding their etiology, it is very likely that progesterone and progesterone receptor play a key role in their development. Profound importance of progesterone in the female reproductive system has led to discovery of synthetic progesterone receptor ligands, which can poses the activity ranging from pure agonist activity, through mixed agonist/antagonist activity, to pure antagonist activity. Development of selective progesterone receptor modulators (SPRM) has created new therapeutic options and has great potential in a number of gynecologic indications. So far, ulipristal acetate has been approved for emergency contraception, mifepristone as a progesterone receptor antagonist because of the unique property of this compound for termination of pregnancy.

Recently, the European Commission has authorized ulipristal acetate for the pre-operative treatment of uterine fibroids. Superior efficacy of ulipristal acetate versus placebo, to reduce excessive uterine bleeding and to reduce total fibroid volume prior to surgery was demonstrated. Moreover, non-inferior efficacy of ulipristal acetate versus Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH)-agonist to reduce excessive uterine bleeding prior to surgery of uterine fibroids has been documented. Ulipristal acetate is also characterized by a superior side-effect profile in comparison to leuprolide acetate in terms of serum estradiol levels and the proportion of patients with moderate-to-severe hot flashes during treatment. Regarding safety profile, except elevation of liver enzymes after telapristone and onapristone treatment, to date no serious untoward effects of other SPRM have been reported.

The issue of endometrial effects of these compounds remains to be resolved, although observation that intrinsic agonist activity of SPRM prevents endometrial proliferation may suggest future use of these agents in prevention of endometrial hyperplasia. Other promising applications, including endometriosis, endometrial cancer, Cushing's disease, Alzheimer disease or long-term contraception, are currently in development.

**Key words: SPRM / selective progesterone receptor modulators / uterine leiomyoma /
/ contraception /**

Mięśniaki macicy to łagodne, monoklonalne guzy wywodzące się z komórek mięśni gładkich, które należą do najczęstszych patologii układu rozrodczego kobiet. Występują one u około 40% białych kobiet w wieku 35 lat, do nawet 70% wśród pięćdziesięciolatek [1, 2].

Do czynników ryzyka rozwoju mięśniaków należą rasa czarna, wczesny wiek *menarche*, predyspozycja rodzinna oraz nadwaga [3, 4, 5]. Ponieważ często nie powodują objawów, wiele z nich pozostaje długo nierozpoznanych. Klinicznie manifestują się zaś nieprawidłowymi, przedłużającymi się krwawieniami macicznymi [6], niezwiązanymi z cyklem dolegliwościami bólowymi lub dyspareunią [7], które znacznie pogarszają jakość życia oraz często prowadzą do niedokrwiistości. Ponadto niektóre duże lub podśluzówkowo umiejscowione mięśniaki negatywnie wpływają na potencjał rozrodczy kobiet.

Etiologia tych łagodnych guzów pozostaje ciągle tematem otwartej debaty dotyczącej wpływu czynników genetycznych i hormonalnych. Obecnie wydaje się, iż kluczową rolę w ich rozwoju odgrywa progesteron oraz receptor progesteronowy (PR), wykazano bowiem, że związany z ligandem PR pobudza proliferację oraz zmniejsza stopień apoptozy komórek myometrium [8, 9].

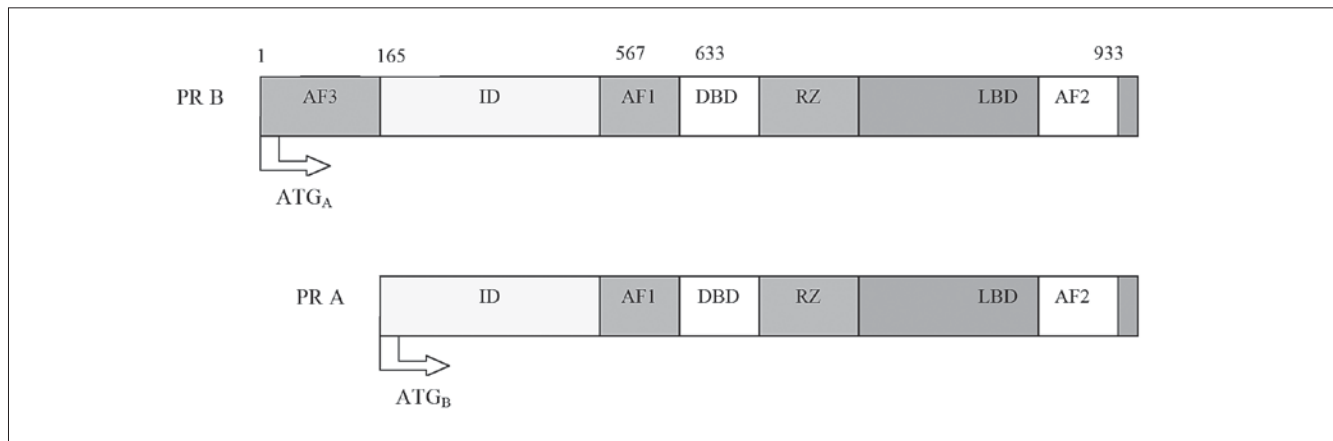
Większość dostępnych opcji terapeutycznych mięśniaków macicy posiada liczne ograniczenia, wynikające z efektów ubocznych stosowanych leków i procedur, bądź z radykalności zabiegu. Tradycyjne metody leczenia obejmują histerektomię lub myomektomię (ostatnio coraz częściej wykonywaną w laparoskopii) oraz endoskopową ablację endometrium. Ostatnio wprowadza się bardziej zaawansowane i mniej inwazyjne procedury, jak np. embolizacja naczyń macicznych [10].

W leczeniu zachowawczym nieprawidłowych krwawień stosuje się doustną antykoncepcję oraz gestageny, jakkolwiek nie udowodniono ich skuteczności w leczeniu mięśniaków macicy [11]. Najwięcej danych dotyczy użycia analogów GnRH. Są skuteczne w zmniejszaniu objętości mięśniaków oraz ograniczaniu krwawień. Jednak ze względu na kliniczne konsekwencje hipostrogenizmu uniemożliwiające ich długie stosowanie, wskazania do leczenia mięśniaków analogami GnRH są ograniczone do terapii przedoperacyjnej [12]. Pojawienie się selektywnych modulatorów receptora progesteronowego (SPRM) otwiera nowe możliwości terapeutyczne. Obecnie preparaty te zarejestrowane są w doraźnej antykoncepcji oraz terminacji ciąży, a ostatnio Komisja Europejska dopuściła octan uliprystalu (UPA) w leczeniu mięśniaków macicy [13, 14]. Ponadto na etapie badań klinicznych trwają próby zastosowania SPRM w leczeniu endometriozy, raka endometrium, choroby Cushinga, choroby Alzheimera czy w długotrwałej antykoncepcji [15].

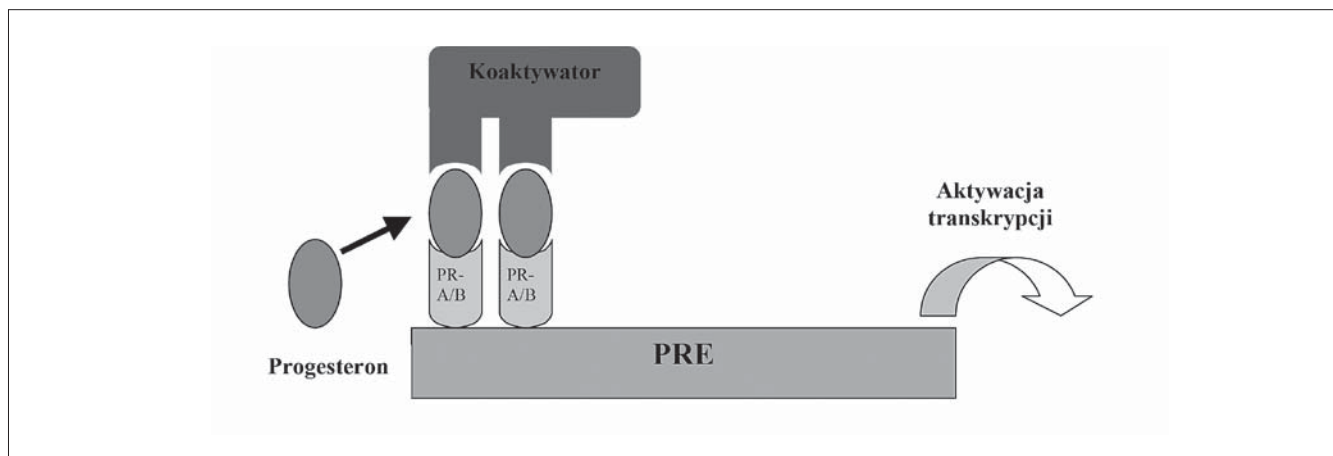
Progesteron i receptor progesteronowy

Do kluczowych zadań progesteronu należy kontrola implantacji i utrzymanie ciąży [16, 17]. Działanie jego jest jednak wielokierunkowe, ponieważ jest również odpowiedzialny za różnicowanie nabłonka gruczołów piersiowych, hamowanie proliferacyjnego działania estrogenów na endometrium, wzrost komórek mięśni gładkich macicy, modulowanie pulsacyjnego wydzielania GnRH, jak i proces uwalniania oocyty z jajnika [18, 19, 20]. Działanie progesteronu, a także selektywnych modulatorów jego receptora (SPRM) w tkankach docelowych odbywa się głównie za pośrednictwem PR należącego do rodziny receptorów jądrowych i występującego pod postacią dwóch izoform

Maciej Brząter et al. Zastosowanie selektywnych modulatorów receptora progesteronowego w leczeniu mięśniaków macicy...



Rycina 1. Początkowa struktura dwóch głównych izoform receptora progesteronowego A i B (PR A, PR B), AF = domena aktywacji, ID = domena inhibitorowa, DBD = domena wiążąca DNA, LBD = domena wiążąca ligand, RZ = region zawiasowy odpowiedzialny za translokację receptora do jądra komórkowego, ATG = kodon początku transkrypcji.



Rycina 2. Mechanizm działania progesteronu poprzez swoje receptory progesteronowe A lub B. PRE = progesterone response element, PR-A/B = receptor progesteronowy A lub B [15].

A i B (PR-A, PR-B). Obie izoformy są kodowane przez ten sam gen z dwoma różnymi miejscami początku transkrypcji, (Rycina 1), [21] a izoforma PR-A jest krótsza od PR-B o 164 aminokwasy z końca N łańcucha polipeptydowego. Izoformy te różnią się pod względem aktywności biologicznej oraz docelowych genów. PR-B jest znacznie silniejszym aktywatorem transkrypcji, natomiast jego głównym inhibitorem wydaje się być PR-A. Podczas gdy PR-A kontroluje indukowaną przez estrogeny proliferację endometrium, PR-B uczestniczy w regulowaniu wzrostu i różnicowania nabłonka gruczołów piersiowych [22]. Progesteron po związaniu z receptorem powoduje zmiany jego struktury polegające na odłączeniu białek szoku termicznego oraz dimeryzację molekule. Następnie aktywowane dimery PR wiążą się ze specyficznymi sekwencjami DNA w regionach promotorowych wybranych genów (PRE – *Progesterone Response Element*) i aktywują proces transkrypcji białek bezpośrednio lub pośrednio po związaniu z koaktywatorami. (Rycina 2).

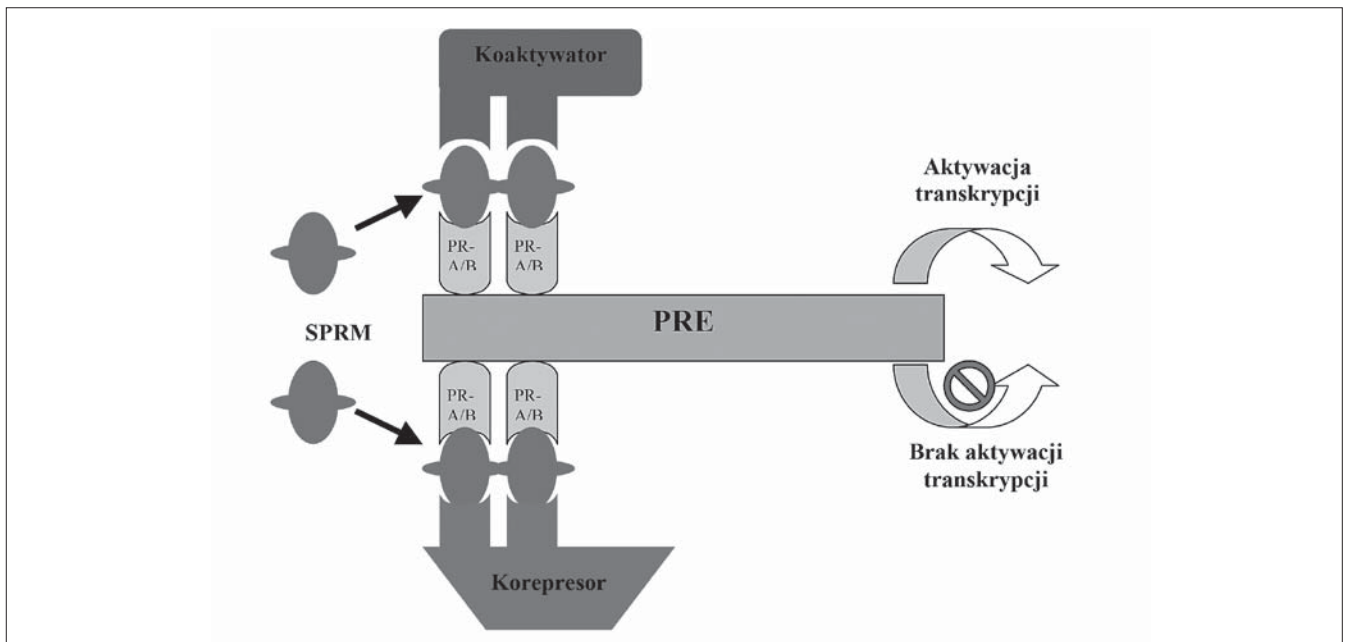
Jest liczna grupa białek, które poprzez zmiany strukturalne lub enzymatyczne oddziałują z promotorem zwiększając poziom transkrypcji na poziomie komórkowym jak i tkankowym. Do najlepiej poznanych należą koaktywator receptora steroidowego (SRC – *Steroid Receptor Co-activator*) oraz białko RIP 140

(*Receptor-Interacting Protein 140*) [15, 23, 24]. Ponadto receptory hormonów steroidowych mogą również aktywować pozagenomowe szlaki sygnałowe, także w przypadku braku ligandu [25].

Selektywne modulatory receptora progesteronowego

Od czasu zsyntetyzowania pierwszego antagonisty PR mifepristonu w 1980 roku, udało się zidentyfikować setki innych związków będących ligandami tego receptora [26]. Grupa ta obejmuje szerokie spektrum związków: od czystych agonistów, do substancji o aktywnościach wyłącznie antagonistycznych (PA). SPRM charakteryzują się mieszaną aktywnością, sytuującą je w środku tego spektrum, a wywołwany przez nie efekt różni się w zależności od tkanki docelowej. Podobnie do naturalnego progesteronu, molekule SPRM wiążą się z PR powodując ich dimeryzację, a następnie związanie z sekwencjami promotorowymi docelowych genów. Jednakże zmiany konformacyjne pobudzonego w ten sposób PR umożliwiają jego interakcję nie tylko z koaktywatorami lecz również z korepresorami, takimi jak represor receptora jądrowego (NCoR – *Nuclear Receptor Corepressor*) lub mediator receptora kwasu retinowego i receptora hormonu tyroidowego (SMRT – *Silencing Mediator for Retinoid*

Maciej Brzązert et al. Zastosowanie selektywnych modulatorów receptora progesteronowego w leczeniu mięśniaków macicy...



Rycina 3. Mechanizm działania selektywnych modulatorów receptora progesteronowego (SPRM). PRE = progesterone response element, PR-A/B = receptor progesteronowy A lub B [15].

Acid Receptor and Thyroid Hormone Receptor). Podobnie jak aktywatory, korepresory są szeroką grupą białek o właściwościach enzymatycznych (np. o aktywności deacetylazy histonowej), które modulują strukturalnie DNA i hamują proces transkrypcji [24]. Wewnątrzkomórkowa równowaga pomiędzy koaktywatorami a korepresorami wydaje się być tkankowo swoista. W zależności więc od różnic w budowie konkretnych SPRM, jak również tkankowych stężeń wymienionych wcześniej komodulatorów, efekt ich działania będzie agonistyczny bądź antagonistyczny w stosunku do progesteronu [27]. (Rycina 3).

Zarówno AP jak i SPRM nie hamują zmian konformacyjnych PR (odłączenia białek szoku termicznego oraz dimeryzacji) a głównymi czynnikami decydującymi o rodzaju aktywności SPRM są rekrutacja i potranslacyjne modyfikacje koregulatorów oraz samego PR [24, 28, 29]. Dodatkowo pewną rolę odgrywają również wzajemne oddziaływania z innymi szlakami wewnątrzkomórkowymi (m.in. cAMP-zależnymi) oraz stosunek poszczególnych izoform PR [30]. Niektóre SPRM posiadają wyjątkowe właściwości, wiążą się bowiem nie tylko z receptorem progesteronowym. Przykładem takiego związku jest mifepriston, który jako czysty antagonist PR, posiada 3 do 4 razy większe powinowactwo do receptora glukokortykoidowego (GR) niż deksametazon [31].

Standardowo, w celu określenia aktywności progestagennej, stosuje się test McPhaila, w którym ocenie poddawany jest stopień proliferacji oraz transformacji endometrium u niedojrzałych królików poddanych wcześniej stymulacji estrogenowej, a następnie działaniu badanej substancji [32, 33].

Mimo iż *in vivo* SPRM posiadają wiele pokrewnych cech (blokują owulację, podobnie oddziałują na mięśniaki macicy oraz endometrium), to test McPhaila nie opisuje subtelnych różnic w działaniu antagonistycznym względem PR pomiędzy poszczególnymi molekułami. Postuluje się więc wprowadzenie nowej, bardziej zaawansowanej klasyfikacji, która bazując na

aktywności transkrypcyjnej, opisywałaby niepowtarzalne właściwości każdego SPRM z osobna [34].

Jednak mimo zidentyfikowania bardzo licznej grupy związków opisywanych jako SPRM, zaledwie kilka z nich testowano klinicznie a tylko dwa są zarejestrowane w praktyce ginekologicznej. (Tabela I).

Mifepriston jest stosowany w ponad 30 krajach w celu terminacji ciąży, natomiast UPA, wcześniej zatwierdzony jako doraźna antykoncepcja, został dopuszczony przez Komisję Europejską do przedoperacyjnego leczenia mięśniaków [35].

Tabela I. Zarejestrowane oraz będące w trakcie badań możliwe zastosowania wybranych selektywnych modulatorów receptora progesteronowego [15].

Związek chemiczny	Badane zastosowanie terapeutyczne
Mifepriston (RU-486)	Terminacja ciąży Doraźna antykoncepcja Choroby psychotyczne Choroba Cushinga Długoterminowa antykoncepcja Mięśniaki macicy Endometrioza Choroba Alzheimera Rak endometrium
Octan uliprystalu (CDB-2914)	Doraźna antykoncepcja Mięśniaki macicy Długotrwała antykoncepcja
Octan telapristonu (CDB-4124)	Mięśniaki macicy Niedokrwiłość Endometrioza
Lonaprisan (ZK230211)	Rak
CP8816 i CP8863	Zaburzenia ginekologiczne
WAY-255348	Antykoncepcja

Działanie antykoncepcyjne SPRM

Już dawno udowodniono, że mifepriston opóźnia przemiany endometrialne uniemożliwiając implantację, zaś w wyższych dawkach hamuje również dojrzewanie oocytów oraz indukuje atrezię pęcherzyków [36, 37]. Proces zagnieżdżenia się blastocysty zostaje także zaburzony przez pojedynczą dawkę UPA, ORG-31710 oraz ZK 137-316 [38, 39, 40].

W chwili obecnej pojedyncza dawka 30 mg UPA uzyskała rejestrację w antykoncepcji doraźnej, postkoitalnej do 120 godzin po współżyciu. Badania nad zastosowaniem SPRM w długotrwałej antykoncepcji są mniej zaawansowane, jakkolwiek kilka prac wykazało, że codzienne, niskie dawki mifepristonu (2 mg) lub UPA (5-10 mg) skutecznie blokują owulację u większości kobiet [41,42].

Ponadto mifepriston, którego działanie antagonistyczne względem PR jest wyjątkowe, pozostaje jedynym odkrytym SPRM zdolnym do przerwania ciąży. Opublikowane do tej pory dane wskazują, iż mifepriston w dawce 200 do 600 mg w kombinacji z prostaglandynami, jest wysoce skuteczny w terminacji ciąży [43].

SPRM w leczeniu endometriozy

Opierając się na antyproliferacyjnym oraz promującym apoptozę komórek endometrium działaniu SPRM [44,45,46,47], zaobserwowano w modelach zwierzęcych, u których wcześniej wywołano chirurgicznie endometriozę, zmniejszenie wielkości ognisk endometriozy od 40 do 75% po terapii onapristonem, ZK 136 799 oraz mifepristonem [48, 49]. Mifepriston w monoterapii okazał się bardziej skuteczny niż w leczeniu skojarzonym z analogiem GnRH lub samym analogiem GnRH [48]. Wykazano ponadto redukcję produkcji prostaglandyn przez tkankę endometrialną, co może wpływać na zmniejszenie dolegliwości bólowych związanych z tym schorzeniem [50, 51], co znalazło potwierdzenie w badaniach klinicznych, w których uzyskano poprawę w zakresie dolegliwości bólowych oraz innych klinicznych wykładników endometriozy [52, 53, 54]. Wyniki badań zwłaszcza nad mifepristonem wydają się być bardzo obiecujące, przede wszystkim ze względu na brak objawów hipoestrogenizmu.

SPRM w chorobach nowotworowych

Fizjologiczny poziom ekspresji obu izoform PR zostaje zaburzony przez proces karcynogenezy [55, 56]. Nadekspresja PR-B korelowała ze stopniem złośliwości nowotworów endometrium oraz raków endometrialnych i nabłonkowych jajnika [57, 58], zaś względny niedobór PR-A zaobserwowano w przewodowych rakach gruczołu sutkowego [59]. Pierwsze badania sugerują, że SPRM mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu raka gruczołu sutkowego same lub w skojarzeniu z antyestrogenami [60]. Mifepriston wywiera również antyproliferacyjny efekt na PR-dodatnie komórki raka nabłonkowego jajnika [61]. Co ciekawe, nowsze prace wskazują, iż mifepriston hamuje wzrost komórek nowotworowych pochodzenia rozrodczego oraz pozarozrodczego, niezależnie od ekspresji PR, co może dodatkowo poszerzać zakres ewentualnych zastosowań tego antagonisty [62].

SPRM w leczeniu mięśniaków macicy

W latach osiemdziesiątych ubiegłego stulecia zaobserwowano, a w dziewięćdziesiątych potwierdzono, iż komórki mięśniaków macicy zawierają więcej mRNA dla receptorów estrogeno-

wych i progesteronowych (ER i PR), niż pobrane ze zdrowego myometrium. [63, 64] W wyniku powyższych spostrzeżeń zaproponowano hipotezę o hormonozależnym powstawaniu i wzroście tych guzów. Pierwotnie, to estradiol wydawał się stymulować wzrost komórek mięśniaków w mechanizmach bezpośrednich oraz poprzez czynniki wzrostu, jak EGF, IGF-1 [65]. Lecznicze zastosowanie progestagenów miało więc przynieść korzyści na zasadzie przeciwdziałania efektom estradiolu. Okazało się jednak, iż poza zmniejszeniem natężenia krwawień macicznych, zaobserwowano również wzrost masy guzów [66]. W późniejszych badaniach wykazano, iż progesteron stymuluje proliferację linii komórkowych mięśniaków poprzez działanie antyapoptotyczne [67] i prawdopodobnie analogicznie do estradiolu przez IGF-1 i EGF. [68]. Wykorzystując powyższe dane, zaproponowano model terapii oparty na związkach chemicznych, które przyłączają się do receptora PR.

Zastosowano zatem antagonistę (PA), co okazało się skuteczne w zmniejszeniu masy mięśniaków i dolegliwości bólowych podbrzusza oraz anemii. Udowodniono to w wielu badaniach klinicznych z zastosowaniem mifepristonu w latach 1993-2003, stosując dawkowanie od 5 do 50 mg przez czas 3 do 6 miesięcy w różnych protokołach [68].

Analogicznie, zastosowanie grupy SPRM – UPA i telapristonu oraz asoprisnilu w badaniach nad hodowlanymi liniami komórkowymi *leiomyoma*, wykazało istotne zahamowanie proliferacji oraz nasilenie zależnych od stresu wewnątrz- i zewnątrz-pochodnych dróg apoptozy [69]. Co ciekawe, takich efektów nie odnotowano wobec komórek zdrowego myometrium. UPA ponadto hamował syntezę kolagenu, czynników wzrostu i ich receptorów w liniach komórkowych mięśniaków [69].

Publikowane w latach 2005-2011 badania kliniczne potwierdzają, iż SPRM są efektywne w leczeniu mięśniaków macicy pod kątem zmniejszenia objętości guzów (od 17-57% objętości). Ponadto, w odróżnieniu do terapii agonistami GnRH, SPRM zmniejszają spowodowane obecnością mięśniaków krwawienie bez hamowania sekrecji estrogenów. UPA, asoprisnil i mifepriston także pozytywnie wpływają na jakość życia kobiet poddanych badaniom [69].

W roku 2012 Komisja Europejska oficjalnie zarejestrowała UPA w dawce 5mg/dzień jako metodę przedoperacyjnego leczenia mięśniaków macicy u kobiet w wieku rozrodczym. Wskazania dotyczą pacjentek, u których występują objawy o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, a okres leczenia nie powinien przekraczać 3 miesięcy [70]. Preparat oceniany był w dwóch badaniach klinicznych PEARL I i PEARL II, których wyniki zostały opublikowane w lutym 2012 roku [71], a także zawarte w Stanowisku Zespołu Ekspertów PTG w sprawie zastosowania SPRM w leczeniu mięśniaków macicy [72]. Wyniki badania PEARL I ukazały, iż UPA stosowany zarówno w dawce 5mg, jak i 10mg /dobę jest skuteczniejszy od preparatu placebo w kontroli krwawień macicznych (92% vs 19%) oraz zmniejszenia objętości mięśniaka (-21% [5 mg], -12% [10 mg], +3% [placebo]) [71, 72]. Opublikowane dane badania PEARL II wskazały jednoznacznie, iż UPA zarówno w dawce 5 mg, jak i 10 mg dziennie jest równie skuteczny, co octan leuprolidu w aspekcie kontroli krwawień macicznych, nie wykazując przy tym efektów niedoboru estrogenów.

Raporty powyższych badań określone zostały mianem „ważnego kroku” w aspekcie efektywnego, nieoperacyjnego leczenia

Maciej Brząert et al. Zastosowanie selektywnych modulatorów receptora progesteronowego w leczeniu mięśniaków macicy...

mięśniaków macicy, obnażając jednak problem trudnego do interpretacji rozrostu błony śluzowej endometrium.

Poddając szczegółowej analizie zarówno badania PEARL I, jak i PEARL II, lecz także biorąc pod uwagę wcześniejsze doniesienia dotyczące stosowania mifepristonu i asoprynilu, wykazano, że endometrium ulega mało swoistym zmianom histologicznym, które nazwano PAECs (*Progesterone Receptor Modulator – Associated Endometrial Changes*) [69]. Zmiany te charakteryzują się niską aktywnością proliferacyjną komórek nabłonka, z jednoczesnym asymetrycznym rozrostem podścieliska i poszerzeniem gruczołów [73]. Praca opublikowana w 2007 roku przez Horne i wsp. [74] przedstawiła stanowisko panelu ekspertów patologów, które uznało zmiany w endometrium pod wpływem SPRM za niezagrażające bezpieczeństwu pacjenta. Eksperci zastrzegli jednak, iż efekt działania SPRM na endometrium powinien zostać dokładniej opisany, usystematyzowany i podlegać standaryzacji, aby określić ewentualne sygnały histologiczne wymagające podjęcia działań diagnostyczno-terapeutycznych.

Obecnie PAECs nie podlegają definicji rozrostu endometrium po trzymiesięcznej terapii SPRMs. Uzyskanie dokładnych danych wymaga jednak długofalowych badań nad bezpieczeństwem tych preparatów.

Bezpieczeństwo SPRM

Raporty z 2009 roku, które doprowadziły do zawieszenia badań III fazy nad niektórymi SPRM wykazały hepatotoksyczność dwóch preparatów: onapristonu i octanu telapristonu (50mg), prawdopodobnie wynikającą ze struktury cząsteczek oraz dróg ich metabolizmu. Notowano także niewielkiego stopnia podwyższenie surowiczego stężenia prolaktyny. Wobec UPA nie opisano żadnych z powyższych działań ubocznych. [69]

Badania PEARL nie wykazały ciężkich działań niepożądanych, a te obserwowane najczęściej pod postacią bólów głowy i tkliwości gruczołów sutkowych, miały charakter łagodny i umiarkowany, do silnych w przypadku uderzeń gorąca (10-11% [UPA] vs 40% [Lupron]) [73].

SPRM to ligandy receptora PR, które wchodząc w interakcje z koaktywatorami i korepresorami uzyskują mieszane efekty antagonistyczne lub agonistyczne. Posiadają potencjał hamowania owulacji i krwawienia, zmniejszania objętości mięśniaków macicy oraz powodują nietypowe zmiany histologiczne w endometrium. SPRMs obecnie zarejestrowane są w doraźnej antykoncepcji, przerywaniu ciąży i od tego roku w leczeniu przedoperacyjnym symptomatycznych mięśniaków macicy. Trwają badania nad stosowaniem tych preparatów w długotrwałej antykoncepcji, leczeniu endometriozy i nowotworów. W celu poznania pełnej szerokości spektrum działania SPRM w organizmie ludzkim, potrzebne są dalsze, długofalowe badania udowadniające zarówno efektywność, jak i bezpieczeństwo tych preparatów.

Piśmiennictwo

- Baird D, Dunson D, Cousins D, [et al.]. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003, 188, 100-107.
- Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, [et al.]. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health.* 2012, 12, 6.
- Marshall L, Spiegelman D, Goldman M, [et al.]. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril.* 1998, 70, 432-439.
- Vikhyaeva E, Khodzhaeva Z, Fantschenko N. Familial predisposition to uterine leiomyomas. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995, 51, 127-131.
- Shikora S, Niloff J, Bistran B, [et al.]. Relationship between obesity and uterine leiomyomata. *Nutrition.* 1991, 7, 251-255.
- Ryan G, Syrop C, Van Voorhis B. Role, epidemiology, and natural history of benign uterine mass lesions. *Clin Obstet Gynecol.* 2005, 48, 312-324.
- Lippman S, Warner M, Samuels S, [et al.]. Uterine fibroids and gynecologic pain symptoms in a population-based study. *Fertil Steril.* 2003, 80, 1488-1494.
- Catherino W, Parrot E, Segars J. Proceedings from the National Institute of Child Health and Human Development conference on the Uterine Fibroid Research Update Workshop. *Fertil Steril.* 2011, 95, 9-12.
- Ishikawa H, Ishi K, Serna V, [et al.]. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology.* 2010, 151, 2433-2442.
- Pietura R, Kotarski J, Janczarek M, [et al.]. Uterine artery embolization as a treatment of uterine leiomyomas. *Ginekol Pol.* 2003, 74, 79-84.
- Levy B. Modern management of uterine fibroids. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008, 87, 812-823.
- Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001, 2: CD000547
- Donnez J, Tatarczuk T, Bouchard P, [et al.]. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Eng J Med.* 2012, 366, 409-420.
- Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, [et al.]. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Eng J Med.* 2012, 366, 421-432.
- Bouchard P, Chabert-Buffer N, Fauser B. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril.* 2011, 96, 1175-1189.
- Conneely O, Jericevic B, DeMayo F, [et al.]. Reproductive functions of progesterone receptor. *Recent Prog Horm Res.* 2002, 57, 339-355.
- Mesiano S, Welsh T. Steroid hormone control of myometrial contractility and parturition. *Semin Cell Dev Biol.* 2007, 18, 321-331.
- Conneely O, Jericevic B, Lydon J. Progesterone receptors in mammary gland development and tumorigenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2003, 8, 205-214.
- Li Q, Kannan A, DeMayo F, [et al.]. The antiproliferative action of progesterone in uterine epithelium is mediated by Hand2. *Science.* 2011, 331, 912-916.
- Scarpin K, Graham J, Mote P, [et al.]. Progesterone action in human tissues: regulation by progesterone receptor (PR) isoform expression, nuclear positioning and coregulator expression. *Nucl Recept Signal.* 2009, 7, e009.
- Kastner P, Krust A, Turcotte B, [et al.]. Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. *EMBO J.* 1990, 9, 1603-1614.
- Conneely O, Jericevic B, Lydon J, [et al.]. Reproductive functions of progesterone receptor isoforms: lessons from knock-out mice. *Mol Cell Endocrinol.* 2001, 179, 97-103.
- Chabert-Buffer N, Meduri G, Bouchard P, [et al.]. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanism of action and clinical application. *Hum Reprod Update.* 2005, 11, 293-307.
- Smith C, O'Malley B. Coregulator functions: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr Rev.* 2004, 25, 45-71.
- Boonyaratankornkit V, Edwards D. Receptor mechanism mediating non-genomic actions of sex steroids. *Semin Reprod Med.* 2007, 25, 139-153.
- Philibert D. RU 38486: an original multifaced antihormone in vivo. In: *Adrenal steroid antagonism.* Ed. Agarwal M. Berlin: Walter de Gruyter. 1984, 77-101.
- Madauss K, Grygielko E, Deng S, [et al.]. A structural and in vitro characterization of asoprisnil: a selective progesterone receptor modulator. *Mol Endocrinol.* 2007, 21, 1066-1081.
- Liu Z, Auboeuf D, Wong J, [et al.]. Coactivator/corepressor ratios modulate PR-mediated transcription by the selective receptor modulator RU486. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99, 7940-7944.
- Hermanson O, Glass C, Rosenfeld M. Nuclear receptor coregulators: multiple modes of modification. *Trends Endocrinol Metabol.* 2002, 13, 55-60.
- Gellersen B, Brosens J. Cyclic AMP and progesterone receptor cross-talk in human endometrium: a decidualizing affair. *J Endocrinol.* 2003, 178, 357-372.
- Madauss K, Stewart E, Williams S. The evolution of progesterone receptor ligands. *Med Res Rev.* 2007, 27, 374-408.
- McPhail M. The assay of progestin. *J Physiol.* 1934, 83, 145-156.
- Elger W, Bartley J, Schneider B, [et al.]. Endocrine pharmacological characterization of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators with respect to PR agonistic and antagonistic activity. *Steroids.* 2000, 65, 713-723.
- Afhüppe W, Sommer A, Miller J, [et al.]. Global gene expression profiling of progesterone receptor modulators in T47D cells provides a new classification system. *J Steroid Biochem Mol Biol.*

Maciej Brząter et al. *Zastosowanie selektywnych modulatorów receptora progesteronowego w leczeniu mięśniaków macicy...*

- 2009, 113, 105-115.
35. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002041/human_med_001542.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
 36. Croxatto H, Salvatierra A, Croxatto H, [et al.]. Effects of continous treatment with low dose mifepristone throughout one menstrual cycle. *Hum Reprod.* 1993, 8, 201-207.
 37. Liu J, Garzo G, Morris S, [et al.]. Disruption of follicular maturation and delay of ovulation after administration of antiprogesterone RU486. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1987, 65, 1135-1140.
 38. Stratton P, Levens E, Hartog B, [et al.]. Endometrial effects of a single early luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914. *Fertil Steril.* 2009, 93, 2035-2041.
 39. Banaszak S, Brudney A, Donnelly K, [et al.]. Modulation of the action of chorionic gonadotropin in the baboon (*Papio anubis*) uterus by progesterone receptor antagonist (ZK 137-316). *Biol Reprod.* 2000, 63, 820-825.
 40. Petersen A, Bentin-Ley U, Ravn V, [et al.]. The antiprogesterone ORG 31710 inhibits human blastocyst-endometrial interactions in vitro. *Fertil Steril.* 2005, 85, (Suppl 1), 1255-1263.
 41. Baird D, Thong K, Hall C, [et al.]. Failure of oestrogen induced luteinizing hormone surge in women treated with mifepristone (RU 486) every day for 30 days. *Hum Reprod.* 1995, 10, 2270-2276.
 42. Chabbert-Buffet N, Pintiaux-Kairis A, Bouchard P. Effects of progesterone receptor modulator VA2914 in a continous low dose on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and endometrium in normal women: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2007, 92, 3582-3589.
 43. Fiala C, Gemzell-Danielsson K. Review of medical abortion using mifepristone in combination with a prostaglandin analogue. *Contraception.* 2006, 74, 66-86.
 44. Han S, Sidell N. RU486-induced growth inhibition of human endometrial cells involves the nuclear factor-kappa B signaling pathway. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2003, 88, 713-719.
 45. Brenner R, Slayden O, Nath A, [et al.]. Intrauterine administration of CDB-2914 (Ulipristal) suppresses the endometrium in rhesus macaques. *Contraception.* 2010, 81, 336-342.
 46. Gopalkrishnan K, Katkam R, Sachdeva G, [et al.]. Effects of antiprogesterone onapristone on the endometrium of bonnet monkeys: morphometric and ultrastructural studies. *Biol Reprod.* 2003, 68, 1959-1967.
 47. Zhang Z, Lundeen S, Slayden O, [et al.]. In vitro and in vivo characterization of a novel nonsteroidal, species specific progesterone receptor modulator, PRA-910. *Ernst Schering Found Symp Proc.* 2007, 171-197.
 48. Grow D, Williams R, Hsiu J, [et al.]. Antiprogesterone and/or gonadotropin-releasing hormone agonist for endometriosis treatment and bone maintenance: a 1-year primate study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996, 81, 1933-1939.
 49. Stoeckemann K, Hegele-Hartung C, Chwalisz K. Effects of the progesterone antagonist onapristone (ZK 98 299) and ZK 136 799 on surgically induced endometriosis in intact rats. *Hum Reprod.* 1995, 10, 3264-3271.
 50. Elger W, Ivell R, Nandy A, [et al.]. Modulation of uterine prostaglandin secretion by the selective progesterone receptor modulator (SPRM) asoprisnil, progestins, and antiprogesterins in cycling and ovariectomized guinea pigs. *Fertil Steril.* 2004, 82, (Suppl), 316.
 51. Gemzell-Danielsson K, Hamberg M. The effect of antiprogesterone (RU 486) and prostaglandin synthesis inhibitor (naproxen) on uterine fluid prostaglandin F2 concentrations. *Hum Reprod.* 1994, 9, 1626-1630.
 52. Kettel L, Murphy A, Morales A, [et al.]. Treatment of endometriosis with the antiprogesterone mifepristone (RU 486). *Fertil Steril.* 1996, 65, 23-28.
 53. Mei L, Bao J, Tang L, [et al.]. A novel mifepristone-loaded implant for long-term treatment of endometriosis: in vitro and in vivo studies. *Eur J Pharm Sci.* 2010, 39, 421-425.
 54. Chwalisz K, Mattia-Goldberg C, Elger W, [et al.]. Treatment of endometriosis with the novel selective progesterone receptor modulator (SPRM) asoprisnil. *Fertil Steril.* 2004, 82, 83-84.
 55. De Vivo I, Huggins G, Hankinson S, [et al.]. A functional polymorphism in the promoter of the progesterone receptor gene associated with endometrial cancer risk. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002, 99, 12263-12268.
 56. Arnett-Mansfield R, DeFazio A, Mote P, [et al.]. Subnuclear distributions of progesterone receptors A and B in normal and malignant endometrium. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2004, 89, 1429-1442.
 57. Akahira J, Inoue T, Suzuki T, [et al.]. Progesterone receptor isoforms A and B in human epithelial ovarian carcinoma: immunohistochemical and RT-PCR studies. *Br J Cancer.* 2000, 83, 1488-1494.
 58. Fujimoto J, Ichigo S, Hori M, [et al.]. Expression of progesterone receptor form A and B mRNAs in gynecologic malignant tumors. *Tumor Biol.* 1995, 16, 254-260.
 59. Ariga N, Suzuki T, Moriya T, [et al.]. Progesterone receptor A and B isoforms in the human breast and its disorders. *Jpn J Cancer Res.* 2001, 92, 302-308.
 60. Klijn J, Setyono Han B, Foekens J. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators in the treatment of breast cancer. *Steroids.* 2000, 65, 825-830.
 61. Rose F, Barnea E. Response of human ovarian carcinoma cell lines to antiprogesterone mifepristone. *Oncogene.* 1996, 7, 999-1003.
 62. Tieszen C, Goyeneche A, Brandhagen B, [et al.]. Antiprogesterone mifepristone inhibit the growth of cancer cells of reproductive and non-reproductive origin regardless of progesterone receptor expression. *BMC Cancer.* 2011, 27: doi: 10.1186/1471-2407-11-207
 63. Brandon D, Erickson T, Keenan E, [et al.]. Estrogen receptor gene expression in human uterine leiomyomata. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995, 80, 1876-1881.
 64. Englund K, Blanck A, Gustavsson I, [et al.]. Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: changes during the menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998, 83, 4092-4096.
 65. Huet-Hudson Y, Chakraborty C, De S, [et al.]. Estrogen regulates the synthesis of epidermal growth factor in mouse uterine epithelial cells. *Mol Endocrinol.* 1990, 4, 510-523.
 66. Harrison-Woolrych M, Robinson R. Fibroid growth in response to high-dose progestogen. *Fertil Steril.* 1995, 64, 191-192.
 67. Maruo T. Progesterone and progesterone receptor modulator in uterine leiomyoma growth. *Gynecol Endocrinol.* 2007, 23, 186-187.
 68. Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz I. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum Reprod Update.* 2005, 11, 293-307.
 69. Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser B. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril.* 2011, 96, 1175-1189.
 70. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002041/human_med_001542.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
 71. Donnez J, Tetyana F, Tatarчук K, [et al.], for the PEARL I Study Group. Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery. *N Engl J Med.* 2012, 366, 409-420.
 72. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, for the PEARL II Study Group. Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids. *N Engl J Med.* 2012, 366, 421-432.
 73. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie zastosowania selektywnych modulatorów receptora progesteronowego (SPRM) w leczeniu mięśniaków macicy. *Ginekol Pol.* 2012, 83, 555-557.
 74. Horne F, Blithe D. Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences. *Hum Reprod Update.* 2007, 13, 567-580.